

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о проректора по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения

Российской Федерации



Д.М.В. профессор


В.В. Томсон


2017 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Бессонова Александра Алексеевича на тему: «Особенности «наследственных форм» рака молочной железы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология и 03.01.04 - биохимия

Актуальность темы

Заболеваемость злокачественными новообразованиями в мире превышает 12 млн. человек в год, из них более 1 500 000 приходится на рак молочной железы (РМЖ). В России РМЖ находится на первом месте в общей структуре онкологических заболеваний среди женщин. Каждый год выявляется более 50 тыс. новых случаев РМЖ, при этом прирост за 5 лет составил 13.4%. Около 24 тыс. женщин ежегодно погибают от этого заболевания в России.

В основе общепринятой концепции возникновения злокачественных новообразований и РМЖ в частности лежит представление о de novo возникающих генетических повреждениях. Однако научные изыскания 90х годов 20-го века позволили определить и ряд наследственных мутаций, определяющих крайне высокие риски развития рака молочной железы в течение жизни. Особое место среди выделяемых сегодня биологических

подтипов занял BRCA-ассоциированный РМЖ.

Несмотря на последовательное изучение все новых генетических аномалий, клинические рекомендации по лечению рака молочной железы по-прежнему базируются на стратификации, в основе которой лежат данные морфологического исследования, представление о стадии заболевания и данных иммуногистохимического исследования. Данные, получаемые в результате молекулярно-генетического исследования, сегодня используются преимущественно для тестирования здоровых родственников пациента и прогнозирования риска возникновения других онкологических заболеваний, связанных с носительством генетических аномалий. В связи с этим, исследование особенностей наследственных форм рака молочной железы представляется чрезвычайно актуальным. После обобщения данных большого количества исследований надлежащего качества лечебные подходы могут быть существенно модифицированы.

Научная новизна

Научная новизна определяется, прежде всего, тем, что автором впервые проведен подробный анализ клинических характеристик, а так же анализ чувствительности к лекарственной терапии трех категорий пациенток, проходивших неoadъювантное лечение в условиях НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в период с 2000 по 2010 гг. На обширном клиническом материале осуществлена комплексная научно обоснованная оценка эффективности примененных лечебных подходов.

Впервые в России проведен сравнительный анализ эффективности стандартных схем предоперационной химиотерапии при носительстве мутаций BRCA1, CHEK2 и у пациенток без выявленной мутации.

Научно-практическая значимость

Проведённое исследование позволило научно обосновать необходимость выполнения молекулярно-генетического тестирования на

предмет носительства генетических аномалий до инициации предоперационного лекарственного лечения, а так же позволило обосновать использование молекулярно-генетических тестов как метода определения потенциально наиболее эффективных схем неoadьювантной терапии.

Степень обоснованности положений, сформулированных в диссертации

Достоверность основных выводов и положений диссертационной работы не вызывает сомнений. Её определяет обширность и репрезентативность обобщенного клинического материала - сведений о лечении 415 больных раком молочной железы, находившихся на лечении в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова за период с 2000г. по 2010 г. Все пациенты получили лечение в одном из ведущих научных учреждений России - НИИ онкологии Н.Н.Петрова, в котором на протяжении многих десятилетий проводится целенаправленное изучение проблемы рака молочной железы с использованием самых современных методов обследования и лечения. Достоверность результатов диссертации обеспечена также адекватным использованием современных методов компьютерного математического анализа данных, полученных автором в процессе исследования.

Структура и содержания работы

Диссертация написана согласно современным требованиям и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Данные исследования изложены на 113 страницах текста. Работа содержит 17 таблиц, а также 3 рисунка. Список литературы включает 228 источника, в том числе 18 отечественных и 210 иностранных авторов.

Во введении автор детально определяет актуальность исследования, формулирует цели и задачи, научную новизну и практическую значимость, а также положения, выносимые на защиту.

В литературном обзоре (глава 1) проводится всесторонний анализ современного состояния проблем неoadьювантного лечения рака молочной

железы и подходов к системному лечению РМЖ, ассоциированного с наследственными аномалиями. Автором тщательно прослежена история лечения рака молочной железы. Литературные данные обобщены и описаны хорошим языком и позволяют определить место и значение предпринятого исследования в системе существующих научных положений.

Во второй главе описан клинический материал и используемые методы, проведена характеристика контингента больных, определён дизайн исследования и раскрыты статистические методы проведения анализа. Показано, что материалом для исследования послужили ретроспективные данные в отношении 415 больных раком молочной железы (РМЖ) моложе 50 лет. В результате ретроспективного исследования группы пациенток были выявлены носители мутации гена BRCA1, носители мутации гена CHEK2, а так же пациентки без известной генетической аномалии.

Источниками исследования послужили амбулаторные карты, истории болезни, протоколы операций, клинические отчеты в которых содержалась информация о возрасте пациента, степени распространения, стадии заболевания, гистологические и иммуногистохимические данные, вид системного лечения, данные клинико-инструментальных исследований, объем хирургического лечения, сопутствующие заболевания, статус пациента (ремиссия, прогрессирование, рецидив, метастазирование, смерть больного). Избранные методы статистического анализа и объём клинического материала не вызывают сомнений в значимости и достоверности полученных результатов.

В третьей главе представлены результаты проведенного исследования. Произведено сопоставление результатов патоморфологического исследования послеоперационного материала, клинических характеристик и данных молекулярно-генетического исследования. Проанализирована связь потери гетерозиготности опухолей при носительстве мутации BRCA1 с ответом на проводимое лечение. Отмечена повышенная химиочувствительность BRCA1-ассоциированного рака молочной железы и относительная химиорезистентность

СНЕК2-ассоциированного РМЖ.

В результате исследования было установлено, что:

- 1) Опухоли, ассоциированные с носительством мутации BRCA1 чаще являются, трижды-негативными.
- 2) Опухоли, ассоциированные с мутацией СНЕК2 неотличимы от опухолей без выявленной генетической аномалии при оценке статуса гормональных рецепторов, гистологической степени злокачественности и прочих фенотипических характеристик.
- 3) У носительниц мутаций в гене BRCA1 частота достижения полного патоморфологического регресса существенно выше, нежели у больных без мутаций (6/19 (31.6%) против 46/388 (11.9%), $p = 0.024$).
- 4) Частота достижения полного патоморфологического регресса при BRCA1-ассоциированном РМЖ особенно высока при проведении неоадьювантной терапии с применением антрациклинов. При лечении пациенток антрациклиновыми режимами без добавления таксанов частота полного регресса в 5 раз превышала таковую у больных без мутаций BRCA1 (5/9 (55.6%) vs. 28/247 (11.3%), $p = 0.002$). Антрациклины остаются значимым компонентом лечения пациенток с РМЖ, ассоциированным с носительством мутации гена BRCA1.
- 5) В неоадьювантном режиме у пациенток с мутациями BRCA1 таксан-содержащие схемы менее эффективны, чем схемы, содержащие только антрациклины (не было зафиксировано ни одного случая полного патоморфологического регресса при использовании таксан-содержащих схем среди носителей мутации BRCA1).
- 6) РМЖ, ассоциированный с носительством мутаций в гене СНЕК2, характеризуется низкой чувствительностью к неоадьювантной химиотерапии по сравнению со спорадическим РМЖ: частота объективного ответа составила 57.4% против 85.5%, частота достижения полного патоморфологического регресса - 0% против 11.3%, соответственно.
- 7) РМЖ, ассоциированный с носительством мутаций в гене СНЕК2,

характеризуется крайне низкой чувствительностью к терапии антрациклинами: ни у одной пациентки, получавшей антрациклиновые режимы без применения таксанов, не был достигнут частичный регресс.

Общая оценка диссертации

Диссертация написана в традиционной манере, хорошо оформлена, содержит наглядные иллюстрации. Материалы диссертации могут быть использованы в практической деятельности онкологических стационаров. Объем и структура диссертации соответствует требованиям, предъявляемым ВАК к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Работа выполнена на высоком методическом уровне. Встречаются редкие опечатки, что не умаляет значимости проведенного исследования и не может отразиться на положительной оценке в целом. В заключении проводится всесторонний подробный сравнительный анализ всей совокупности имеющихся данных и детальное обсуждение результатов, что дало основания для формирования выводов.

Основные положения диссертации изложены в 10 публикациях, шесть из них – в научных журналах, рекомендованных ВАК. Автореферат в полной мере отражает основные положения диссертации. Выводы достоверны и объективны, сформулированы логично, четко вытекают из результатов исследования. Замечаний принципиального характера по работе нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Бессонова Александра Алексеевича на тему: «Особенности наследственных форм рака молочной железы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является квалификационной научно-исследовательской работой, в которой содержится решение важной и актуальной задачи – оптимизация подходов к лечению наследственных форм рака молочной железы. Выводы и рекомендации достаточно обоснованы. По совокупности критериев работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых

степеней» от 24.09.2013г. №842 (с изменениями от 21.04.2016 г., № 335) утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальностям: 14.01.12 – онкология и 03.01.04 – биохимия, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры онкологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России и кафедры биохимии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, протокол № 7 от 22 мая 2017 года.

Профессор кафедры онкологии
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России,
Доктор медицинских наук, профессор


В.А. Тришкин

И.о. заведующего кафедрой биохимии
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России,
Доктор медицинских наук, профессор


Г.Д. Власов



Подпись руки заверяю: 
Спец. по кадрам 
04 июля 2017.

197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68
E-mail: oncology.spbgmu@mail.ru, телефон.: 596-87-57, 3387895

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, д. 6-8 , 8(812) 338-71-66 сайт <http://spbgmu.ru>